Public Consultation

Calcium Risk Assesment

Codex Alimentarius

Dietary Reference Intakes

Food & Drugs Act

Health Claims

Interim Marketing Authorization

Legislative & Regulatory Initiatives

Novel Foods

Nutrition Labelling

Recombinant Bovine Somatotropin (rbST)

Raw Food of Animal Origin(RFAO)

Review - Food Fortification

October 1997

REPORT ON

CALCIUM RISK ASSESSMENT

PARTS I AND II:

HAZARD IDENTIFICATION AND HAZARD CHARACTERIZATION

M.R. L'Abbé
K.A. Cockell
Bureau of Nutritional Sciences

S. Dubois
W.H. Ross
Bureau of Biostatistics and Computer Applications

Food Directorate, Health Protection Branch, Health Canada

EXECUTIVE SUMMARY

The Health Protection Branch of Health Canada is undertaking a review of its policies on the addition of nutrients to foods with the aim of improving the nutritional health of Canadians and reducing risk of diet-related chronic diseases. Current policies are consistent with the *Codex General Principles for the Addition of Essential Nutrients to Foods* which call for addition of nutrients to correct deficiencies, restore nutrients lost in processing, standardize nutrient content of natural products, achieve nutritional equivalence of substitute foods, and ensure appropriate nutrient content of special purpose foods.

It is now recognized that the intake of some nutrients at levels above the current Recommended Nutrient Intakes (RNIs) may have the potential to provide health benefits beyond their traditional functions in prevention of nutrient deficiency diseases and maintenance of stores. Calcium intake levels above the RNIs might, for example, be associated with increased bone mass in early adult life and in reduced risk of osteoporosis in later years.

Good evidence of health benefits is not, however, sufficient justification for recommending an upward shift of the nutrient intake levels of Canadians. There must also be good evidence of lack of adverse health

effects, not only among the population subgroups expected to experience the documented health benefits but among all other population subgroups as well.

Sincea specific framework for reviewing scientific evidence on nutrient-associated health risks did not exist, an ad-hoc Food Directorate working group adapted the HPB Model of Risk Determination for this purpose. The resultant Nutrient Risk Assessment (NRA) model is a four-step risk assessment process that addresses hazard identification as well as the three standard components of risk estimation: hazard characterization, exposure evaluation and risk characterization. As such, it provides a framework for using available information to evaluate a nutrient as a potential hazard, including estimation of the probability of occurrence of adverse health effects at different levels of oral exposure.

The goal of risk assessment of various nutrients in this review of policies is two-fold: (a) to identify options that permit greater flexibility in addition of these nutrients to foods to optimize nutrient intakes, and (b) to ensure simultaneously that individuals' food consumption patterns do not result in nutrient intake levels that are excessive, imbalanced or potentially hazardous to health. The Hazard Identification and Hazard Characterization steps of the risk assessment for calcium, the first nutrient to be assessed, are addressed in the present report.

While many potential adverse biological effects associated with non-deficiency levels of calcium intake were identified during initial review, not all were considered to be of equal priority for complete hazard characterization. Using criteria of likelihood of causality, burden of illness and risk perception, each identified adverse effect was classified as either a Priority I effect, which underwent complete characterization as described in the present report, or as a Priority II effect, which would not be considered further at this time. Constipation, nephrolithiasis, suppression of bone remodelling and compromise of zinc and magnesium status were classified as Priority II effects. Milk Alkali Syndrome and compromise of iron status were classified as Priority I effects.

Milk Alkali Syndrome (MAS) is characterized by a triad of symptoms which includes hypercalcemia, alkalosis and renal insufficiency. Along with severe renal impairment, irreversible soft tissue calcification is present in the most severe cases. Analyses examining calcium as a risk factor for Milk Alkali Syndrome included determination of the lowest dose level at which case presentation occurred among cases who had no underlying medical conditions or concomitant exposures that increase susceptibility for the development of MAS. It was 2.9 g/day[1] for cases reporting calcium intakes from both diet and other oral sources. Oral sources of calcium include three potential food sources (naturally occurring, as food additives and/or as food fortificants), supplements and other sources such as antacids.

This value of 2.9 g/day is recommended by the risk assessment team as the tolerable upper level of total intake (TULI-total) for calcium. Application of a default safety factor (for example dividing by 10) is not recommended because the data were taken from case reports of human disease incidence in which it may reasonably be presumed that the most susceptible members of the population had responded to calcium exposure by presentation with Milk Alkali Syndrome.

The need for application of a small safety factor to cover the apparently

greater susceptibility for MAS presentation at a given calcium dose among cases with no underlying medical conditions who had concomitantly ingested additional alkali from a source other than that contained in the calcium source itself has been carefully considered. The relevance of the lower calcium dose levels ingested by these cases to the general population was, however, considered to be limited for two reasons: (a) the recommended use of absorbable alkali antacid preparations for symptomatic treatment of ulcers has decreased dramatically in recent decades, and (b) the implication of absorbable alkali as a concomitant exposure in the etiology of individual cases of MAS has mirrored this decline.

Compromise of iron status was the second Priority I effect selected for complete hazard characterization. Iron deficiency is one of the greatest nutritional concerns of the Canadian population. There are data from several sources to suggest that calcium may play a role in its etiology.

Animal studies suggest strong biological plausibility for an interaction between calcium and iron at the level of absorption and/or mucosal transfer. A number of observational studies of human subjects from population subgroups at risk for iron deficiency have observed a significant negative association between calcium intake and serum ferritin, an early measure of iron depletion.

A meta-analysis was conducted of short-term feeding trials in which the effects of varying the calcium content of meals that did not contain any enhancers of iron absorption were examined. This restriction was used because it was considered important to examine the independent effect of calcium as an inhibitor of iron absorption, something that could only be done if enhancing effects of other dietary components were explicitly excluded. Results from a meta-analysis of these trials show that the inhibitory effect of calcium on iron absorption is non-linear. Iron absorption decreases steadily as calcium intake increases. In addition, there is no lower threshold below which calcium has no inhibitory effect. A sample calculation of an absorption ratio from the meta-analysis shows that if calcium intake were to increase from 700 mg/day to 1000 mg/day while iron intake remained constant at 13 mg/day and all other inhibitors of iron absorption remained constant, relative iron absorption at the higher level of calcium intake would fall to 84% of its previous level.

Iron absorption is of interest because it is a determinant of iron status. To begin exploring more fully the public health implications of the findings from the iron absorption-inhibition meta-analysis, a balance equation model for predicting changes in iron status was developed. It combines findings from the short-term trials on iron absorption with data on the dynamic relationship between serum ferritin, iron stores, iron requirements and iron absorption. Sample calculations from this balance equation model are intended to be used for illustrative purposes only, because the important issue of inter-individual variability has not been taken into account. Nonetheless, an initial example suggeststhat if calcium intakes were to increase from 700 mg/day to 1310 mg/day, then serum ferritin levels indicative of the low end of poor iron status (between 13 g/L and 16 g/L) would reach a new balance point at a level which is indicative of depleted iron status (12 g/L).

In summary, two sets of data allow us to make recommendations about tolerable upper levels of calcium intake.

1. On the basis of information related to Milk Alkali Syndrome, it is recommended that 2.9 g/day be adopted as the tolerable upper level of total intake (TULI-total) for calcium.

2. In terms of compromise of iron status, results from a meta-analysis of short-term feeding trials show that the association between increases in calcium intake and their effect on iron absorption is non-linear. Iron absorption decreases steadily as calcium intake increases. There is no lower threshold below which the absorption-inhibition effect does not occur. In addition, a balance equation model illustrates the potentially large magnitude of an iron status problem that could accompany an increase in calcium intake under the conditions defined in the short-term feeding trial meta-analysis.

---

1 This 2.9 value includes 0.3 g/day that was used by the risk assessment team to correct for under-estimation of exposure as none of these case reports had included non-dairy food sources.

October 1997

Contact the Food Program
Site last updated: 2000/02/09

HPB

Consultation Publique

Aliments crus d'origine animal (ACOA)

Adjonction de calcium aux aliments

Aliments nouveaux

Allégations concernant la santé

Apports nutritionnels de référence

Autorisation de mise en marché provisoire

Codex alimentarius

Étiquetage nutritionne

Initiatives législatives et réglementaires

Loi sur les aliments et drogues et Règlement

Revue - Enrichissement des aliments

Somatotrophine bovine recombinante (STbr)

Octobre 1997

RAPPORT D'ÉVALUATION DU RISQUE LIÉ AU CALCIUM

PARTIES I ET II

IDENTIFICATION DU DANGER ET CARACTÉRISATION DU DANGER

M.R. L'Abbé
K.A. Cockell

Bureau des sciences de la nutrition

S. Dubois
W.H. Ross

Bureau des statistiques biologiques et des applications informatiques

SOMMAIRE

La Direction générale de la protection de la santé de Santé Canada entreprend un examen de ses politiques relatives à l'addition d'éléments nutritifs aux aliments en vue d'améliorer la santé nutritionnelle des Canadiens et de réduire le risque de maladies chroniques liées à l'alimentation. Les politiques actuelles sont conformes aux *Principes généraux régissant l'adjonction d'éléments nutritifs aux aliments* du *Codex,* qui recommandent l'ajout d'éléments nutritifs pour corriger les carences, remplacer les nutriments perdus durant la transformation, uniformiser la teneur en éléments nutritifs des produits naturels, établir une équivalence nutritionnelle pour les aliments de remplacement et s'assurer que les aliments spéciaux contiennent une quantité suffisante d'éléments nutritifs.

On reconnaît maintenant qu'un apport en certains éléments nutritifs supérieur aux apports nutritionnels recommandés (ANR90) actuels

peuvent être bénéfiques pour la santé en plus de remplir leurs fonctions classiques de prévention des carences nutritionnelles et de maintien des réserves. Les apports en calcium qui dépassent les ANR90 peuvent, par exemple, être associés à une augmentation de la masse osseuse chez les jeunes adultes et à une réduction du risque d'ostéoporose plus tard dans la vie.

Il ne suffit pas de disposer de données probantes sur les effets bénéfiques sur la santé pour recommander une hausse générale des apports nutritionnels des Canadiens. Il faut également qu'on démontre de façon convaincante l'absence d'effets délétères, non seulement dans des sous-groupes qui sont censés ressentir les effets bénéfiques documentés mais également dans tous les autres sous-groupes de la population.

Comme il n'existe pas de cadre précis pour l'examen des données scientifiques sur les risques pour la santé associés aux éléments nutritifs, un groupe de travail spécial de la Direction des aliments a adapté le Modèle de détermination du risque de la DGPS à cette fin. Le modèle d'évaluation du risque associé aux nutriments (ERN) qui a été établi comporte quatre étapes : en plus de l'identification du danger, il inclut les trois éléments standard de l'estimation du risque, à savoir la caractérisation du danger, l'évaluation de l'exposition et la caractérisation du risque. Le modèle fournit ainsi un cadre d'utilisation des données disponibles pour évaluer le danger potentiel associé à un nutriment, notamment estimer la probabilité d'effets indésirables sur la santé à différents degrés d'exposition par voie orale.

L'évaluation du risque associé à divers nutriments entreprise dans le cadre de l'examen des politiques vise deux objectifs : a) déterminer les options qui assurent une plus grande souplesse dans l'addition de ces nutriments aux aliments afin d'optimiser les apports nutritionnels et b) veiller en même temps à ce que les habitudes alimentaires des individus n'aboutissent pas à des apports nutritionnels excessifs, déséquilibrés ou potentiellement dangereux pour la santé. Le présent rapport décrit les deux premières étapes (identification du danger et caractérisation du danger) de l'évaluation du risque lié au calcium, premier élément nutritif étudié.

Bien que de nombreux effets biologiques potentiellement indésirables associés à des apports sans carence aient été mis en évidence durant l'examen initial, leur importance n'était pas dans tous les cas prioritaire au même degré pour ce qui est de la caractérisation complète du risque. À partir des critères de probabilité de lien causal, de fardeau de la maladie et de perception du risque, chaque effet indésirable a été coté soit comme une priorité I, et a fait l'objet d'une caractérisation complète, tel que décrit dans le présent rapport, ou a été coté comme une priorité II, c'est-à-dire ne sera pas étudié plus à fond pour le moment. La constipation, une lithiase rénale, la suppression du remodelage osseux et l'altération du bilan en zinc et magnésium ont été classées comme une priorité II. Le syndrome du lait et des alcalins et l'altération du bilan en fer ont été classés comme une priorité I.

Le syndrome du lait et des alcalins (SLA) se caractérise par la triade suivante : hypercalcémie, alcalose et insuffisance rénale. Il s'accompagne, dans les cas les plus graves, d'une atteinte rénale sévère ainsi que d'une calcification irréversible des tissus mous. Dans le cadre de l'examen du calcium comme facteur de risque de SLA, nous avons déterminé la dose

minimale de calcium associée à la survenue du syndrome chez les cas qui ne souffraient d'aucune maladie sous-jacente ou qui n'avaient subi aucune exposition concomitante qui augmenterait leur susceptibilité au SLA. Cette dose était de 2,9 g/jour 1 pour les cas qui ont indiqué leurs apports en calcium d'origine alimentaire et d'autres sources ingérées. Il existe un certain nombre de sources d'ingestion de ce nutriment, notamment trois sources alimentaires potentielles (sources naturelles, additifs alimentaires ou substances pour enrichir les aliments) ainsi que les suppléments et d'autres sources comme les antiacides.

L'équipe d'évaluation du risque recommande cette valeur de 2,9 g/jour comme apport maximal tolérable total (AMT-total) en calcium. Il n'est pas recommandé d'appliquer des facteurs implicites de sécurité (en divisant par exemple par 10) parce que les données proviennent de rapports de cas de maladie chez des humains et qu'on peut raisonnablement penser que les membres les plus susceptibles de la population ont réagi à l'exposition au calcium en manifestant le syndrome du lait et des alcalcins.

On a soigneusement étudié s'il était nécessaire d'appliquer un facteur de sécurité modeste pour tenir compte de la susceptibilité apparemment plus grande au SLA à une dose de calcium donnée chez les cas qui ne présentaient pas de maladie sous-jacente mais qui avaient ingéré parallèlement une quantité supplémentaire d'alcalins provenant d'une autre source que la source de calcium elle-même. L'applicabilité de ces doses inférieures de calcium ingérées par ces cas à l'ensemble de la population est toutefois limitée pour deux raisons : a) l'usage recommandé de préparations absorbables d'antiacides à base d'alcalins pour le traitement symptomatique des ulcères a diminué radicalement au cours des dernières décennies et b) parallèlement à ce déclin de la consommation, les cas rapportés de SLA où des alcalins absorbables ont été mis en cause comme facteur étiologique concomitant ont aussi diminués.

L'altération du bilan en fer était le deuxième effet de priorité I devant faire l'objet d'une caractérisation complète du danger. La carence en fer est l'un des problèmes nutritionnels les plus préoccupants au Canada. Les données de diverses sources laissent entendre que le calcium joue un rôle dans son étiologie.

Selon des études animales, il existerait une forte plausibilité biologique d'interaction entre le calcium et le fer au niveau de l'absorption ou du transfert à travers les muqueuses. Un certain nombre d'études d'observation de sujets humains issus de sous-groupes à risque de carence en fer ont fait état d'une association négative significative entre l'apport en calcium et le taux de ferritine sérique, lequel est une mesure précoce de la déplétion en fer.

Dans une méta-analyse d'essais alimentaires à court terme, on a étudié les effets associés à une modification de la teneur en calcium de repas qui ne contenaient pas de substances stimulant l'absorption du fer. On a utilisé cette restriction parce qu'il semblait important d'examiner l'effet indépendant d'inhibition de l'absorption du fer exercé par le calcium, ce qui n'était possible que si les effets stimulants d'autres aliments étaient expressément exclus. Une méta-analyse de ces essais montre que effet inhibiteur du calcium sur l'absorption du fer est non linéaire et qu'il n'existe pas de seuil en-deçà duquel l'effet inhibiteur du calcium est absent. Un exemple de calcul de ratio d'absorption dans la méta-analyse

montre que si l'apport en calcium passait de 700 mg/jour à 1 000 mg/jour, si l'apport en fer demeurait constant à 13 mg/jour et si les concentrations de tous les autres inhibiteurs de l'absorption du fer demeuraient stables, l'absorption relative du fer après l'augmentation de l'apport en calcium tomberait à 84 % de son niveau antérieur.

L'absorption du fer est un facteur intéressant parce qu'elle joue un rôle déterminant dans le bilan en fer. Pour nous aider à explorer plus à fond les répercussions sur le plan de la santé publique des résultats de la méta-analyse concernant l'absorption-inhibition du fer, nous avons élaboré un modèle d'équation de bilan pour prédire les changements dans le bilan en fer. Ce modèle intègre les résultats des essais alimentaires à court terme sur l'absorption du fer avec les données sur la relation dynamique entre le taux de ferritine sérique, les réserves de fer, les besoins en fer et l'absorption du fer. Des exemples de calculs à partir de ce modèle d'équation de bilan ne sont fournis qu'à titre indicatif, parce que l'importante question de la variabilité inter-individuelle n'a pas été prise en compte. Un premier exemple indique néanmoins que si les apports en calcium passaient de 700 mg/jour à 1 310 mg/jour, les concentrations de ferritine sérique révélatrices d'un piètre bilan en fer (entre 13 µg/L et 16 µg/L) atteindraient un nouveau point d'équilibre évoquant une déplétion en fer (<= 12 µg/L).

Bref, deux séries de données nous permettent de formuler des recommandations concernant les apports maximaux en calcium.

1. À la lumière des renseignements sur le SLA, on recommande 2,9 g/jour comme apport maximal tolérable total (AMT-total) pour le calcium.

2. Pour ce qui est de l'altération du bilan en fer, une méta-analyse des essais alimentaires à court terme montre que l'association entre les augmentations de l'apport en calcium et leur effet sur l'absorption du fer est non linéaire et qu'il n'existe pas de seuil en-deçà duquel l'effet d'absorption-inhibition est absent. De plus, un modèle d'équation de bilan illustre l'ampleur que pourrait prendre le problème de déséquilibre en fer résultant d'une augmentation de l'apport en calcium dans les conditions définies dans la méta-analyse des essais alimentaires à court terme.

---

1 Ce chiffre de 2,9 comprend la valeur (0,3 g/jour) utilisée par l'équipe d'évaluation du risque pour tenir compte de la sous-estimation de l'exposition due au fait qu'aucun de ces rapports de cas n'avait considéré les sources alimentaires autres que les produits laitiers.

Octobre 1997